

MEDICINE-CONTAINING FATTY CREAM**Publication number:** JP4360824**Publication date:** 1992-12-14**Inventor:** SAITO HIROSHI; SHINTAKU YOSHIHISA; IMAGAWA TAKASHI**Applicant:** GREEN CROSS CORP**Classification:**

- International: A61K9/107; A61K31/5575; A61K47/18; A61K47/24;
A61K47/44; A61K9/107; A61K31/557; A61K47/16;
A61K47/24; A61K47/44; (IPC1-7): A61K9/107;
A61K47/18; A61K47/24; A61K47/44

- European:**Application number:** JP19910163483 19910606**Priority number(s):** JP19910163483 19910606

Report a data error here

Abstract of JP4360824

PURPOSE:To provide the title cream good in storage stability, with the medicinal activity sustainable in the blood, containing an aliphatic amine as emulsifying auxiliary. **CONSTITUTION:**The objective cream can be obtained by incorporating (A) a fatty cream comprising a medicinal ingredient, oily component (e.g. soybean oil), phospholipid and water with (B) as emulsifying auxiliary, an aliphatic amine such as straight chain or branched 2-22C primary or secondary amine. The preferable amounts of the respective components to be formulated are as follows: (1) the medicinal component: enough to be active; (2) the oily component: 5-20%(W/V); (3) the phospholipid: 10-40 pts.wt. based on 100 pts.wt. of the oily component; (4) the aliphatic amine: 0.001-0.01%(W/V); and (5) water: an appropriate level. If needed, other emulsifying auxiliary, stabilizer, polymeric material(s) and/or isotonicizing agent may be added to the present cream. This cream, which is extremely fine in the particles contained, is 0.1-0.5µm in the mean size of fat particles, and is excellent in storage stability. The present cream can be administered parenterally such as through injections (in particular, pref. intravenous injections).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-360824

(43) 公開日 平成4年(1992)12月14日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/107	C	7329-4C		
	F	7329-4C		
	D	7329-4C		
47/18	H	7329-4C		
	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-163483	(71) 出願人	000137764 株式会社ミドリ十字 大阪府大阪市中央区今橋1丁目3番3号
(22) 出願日	平成3年(1991)6月6日	(72) 発明者	斉藤 浩 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内
		(72) 発明者	新宅 芳久 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内
		(72) 発明者	今川 昂 大阪府枚方市招提大谷2丁目1180番地の1 株式会社ミドリ十字中央研究所内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 薬物含有脂肪乳剤

(57) 【要約】

【構成】 乳化補助剤として脂肪族アミンを用いることを特徴とする薬物含有脂肪乳剤である。

【効果】 脂肪乳剤の保存安定性が良く、しかも脂肪乳剤を血中に投与（例えば、静脈注射）した場合でも効果が持続する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 乳化補助剤として脂肪族アミンを含有させてなることを特徴とする薬物含有脂肪乳剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、保存安定性が良く、しかも血中で薬物の活性が持続する薬物含有脂肪乳剤に関する。

【0002】

【従来技術】 植物油、リン脂質及び水からなる脂肪乳剤は、特異な薬物運搬体（ドラッグキャリアー）として用いられてきた。このドラッグキャリアーの特徴は、炎症部位、細網内皮系、特に貧食細胞（マクロファージ、肝実質細胞等）に特異的親和性を有し、これに取り込まれることにより、薬物の効果を発現せしめる点にある。すなわち、炎症部位、癌部位等の貧食細胞が多く存在する部位に薬物が取り込まれて集積することによる効果発現及び滞留による効果の持続が立証されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、さらに優れた脂肪乳剤、特に保存安定性が良く、しかも血中で薬物の効果が持続する薬物含有脂肪乳剤を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、脂肪乳剤の組成において、乳化補助剤として脂肪族アミンを用いることにより、脂肪乳剤の保存安定性が改善され、しかも血中で薬物の効果が持続することを見出し、本発明を完成した。

【0005】 本発明は、かかる新知見に基づいて完成されたものであり、乳化補助剤として脂肪族アミンを含有させてなることを特徴とする薬物含有脂肪乳剤である。

【0006】 本発明に関する脂肪乳剤としては、例えば主として薬効成分、油成分（例えば、大豆油）、リン脂質、水などよりなるものに、乳化補助剤として脂肪族アミンを含有させてなるものが例示される。さらに詳細には、有効量の薬効成分、油成分（例えば、大豆油）1～50%（w/v）、好ましくは5～20%（w/v）、油成分100部に対してリン脂質1～50部（好ましくは、10～40部）、脂肪族アミン0.0001～0.1%（w/v）程度、好ましくは0.001～0.01%（w/v）及び適量の水から主としてなるものが例示される。

【0007】 この他、必要に応じて更に他の乳化補助剤（例えば、0.3%（w/v）までの量の炭素数6～22、好ましくは12～20の脂肪酸またはその薬理学的に許容される塩等）、安定化剤（例えば、0.5%（w/v）以下、好ましくは0.1%（w/v）以下の量のコレステロール類、または5%（w/v）以下、好ましくは

1%（w/v）以下の量のホスファチジン酸等）、高分子物質（例えば、薬物1重量部に対して0.1～5重量部（好ましくは、0.5～1重量部）のアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉等）、等張化剤（例えば、グリセリン、ブドウ糖等）等を添加することもできる。

【0008】 本発明に関する薬効成分としては特に制限はなく、各種広範な薬効成分を用いることができる。具体的には、プロスタグランジン（E₁、E₂、F₁ α、F₂ α、A₁、I₂、B₁、D₂等）、ステロイド系抗炎症剤（デキサメサゾン、ハイドロコルチゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン等）、非ステロイド系抗炎症剤（インドメタシン、アセメタシン、フルルビプロフェン、アスピリン、イブプロフェン、フルフェナム酸、ケトプロフェン等）、制癌剤（5-フルオロウラシル、アドリアマイシン、スパディコマイシン、ベンゾイルウレア系化合物、ダウノマイシン、ブレオマイシン等）、ビタミン（A、K、E、D、C₆₀Q₁₀等）、放射性同位元素（^{99m}Tc等）、抗生物質（セファロスポリン類、ペニシリン類等）、抗ウィルス剤（インターフェロン等）又はこれらの誘導体等が挙げられる。

【0009】 該薬効成分の脂肪乳剤中の含有量は、薬効成分の種類、乳剤の形態及び用途等によって適宜増減することができる。

【0010】 本発明に関する油成分としては、一般に高純度の精製大豆油、好ましくは、精製大豆油を水蒸気蒸留法等により更に精製して得た高純度の精製大豆油（純度：トリグリセリド、ジグリセリド及びモノグリセリドとして99.9%以上含有）及び中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）などが使用される。

【0011】 本発明に関するリン脂質としては、卵黄リン脂質、大豆リン脂質等が挙げられ、特にこれらの精製リン脂質が好ましく用いられる。この精製品は、常法に従い、有機溶媒による分画法によって調製することができる。これは主としてホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンからなり、これ以外のリン脂質として、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン等も含有する。また、ホスファチジルエタノールアミンを含まないリン脂質を用いてもよく、これは、卵黄、大豆等のリン脂質を使用し、常法によって有機溶媒分画を行った後、シリカゲル、アルミナ等の無機吸着剤によって精製することにより得られる。かくして得られたリン脂質は、主としてホスファチジルコリンからなる。更に、リン脂質として、ホスファチジルコリンそのものを用いることもできる。

【0012】 本発明に関する乳化補助剤としての脂肪族アミンは、医薬品に添加可能なものであれば特に制限はなく、例えば直鎖状または分枝状の炭素数2～22の第1級アミン、第2級アミンが例示され、具体的にはエタ

ノールアミン、プロピルアミン、オクチルアミン、ステアリルアミン、オレイルアミン等が好ましいものとして例示される。

【0013】本発明においては、必要に応じてこの分野における既知の他の乳化補助剤を添加することもできる。例えば、0.3% (w/v) までの量の炭素数6~22、好ましくは12~20の脂肪酸またはその薬理学的に許容される塩等を添加することもできる。この脂肪酸は医薬品に添加可能なものであれば特に制限はなく、直鎖状、分枝状のいずれでもよいが、具体的には直鎖状のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸等を用いるのが好ましい。またこれらの塩としては、薬理学的に許容される塩、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩等）等を挙げることができる。

【0014】本発明に関する安定化剤としてのコレステロール、ホスファチジン酸等は、医薬用として使用が可能なものであれば特に制限はない。

【0015】本発明に関する高分子物質としてのアルブミンとしては、抗原性の問題からヒト由来のものが好ましい。

【0016】本発明に関する高分子物質としてのビニル重合体としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等を挙げることができる。

【0017】本発明に関する高分子物質としての非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール（例えば、平均分子量1,000~10,000、好ましくは4,000~6,000のポリエチレングリコール）、ポリオキシアルキレン共重合体（例えば、平均分子量1,000~20,000、好ましくは6,000~10,000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（例えば、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン-（20）-エーテル、同-（40）-エーテル、同-（100）-エーテル等）、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（例えば、ヒマシ油ポリオキシエチレン-（20）-エーテル、同-（40）-エーテル、同-（100）-エーテル等）等を用いることができる。

【0018】本発明に関する脂肪乳剤は、例えば次の方法によって製造される。即ち、所定量の油成分（例えば、大豆油）、リン脂質、薬物、脂肪族アミン及びその他前記の添加剤等を混合、加熱して溶液となし、常用のホモジナイザー（例えば、高圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等）を用いて均質化処理することにより油中水型分散液を作り、次いでこれに必要な量の水を加え、再び前記ホモジナイザーで均質化を行って水中油型乳剤に変換することにより製造することができる。製造上の都合によっては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張化剤等の添加剤を加えてもよい（特開昭58-50

222014号公報）。

【0019】このようにして製造された本発明の薬物含有脂肪乳剤は、極めて微細で、脂肪粒子の平均粒子径は約0.1~0.5 μm であり、その保存安定性はきわめて良好である。

【0020】本発明に関する薬物含有脂肪乳剤は、注射等の非経口で投与され、特に静脈投与が好ましい。

【0021】

【実施例】以下、実施例及び実験例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

実施例1

油相として、精製大豆油30g、 PGE_1 1.5mg及びオレイルアミン30mg、水相として日本薬局方グリセリン7.5g及び注射用蒸留水100gをとり、乳化剤として、卵黄リン脂質5.4gを混合し、全量を300mlとしてホモミキサーを用いて粗乳化を行った。さらに、これはマントン-ガウリン型ホモジナイザーを用い、合計圧500kg/cm²の加圧下で10分間乳化した。これにより均質化された極めて微細な、 PGE_1 を含有する脂肪乳剤を得た。該乳剤の平均粒子径は0.2~0.4 μm であった。

【0022】実施例2

実施例1の PGE_1 の代わりにデキサメサゾンバルミテート120mgを、卵黄リン脂質5.4gの代わりに3.6gを使う以外は実施例1の方法に準じた。これにより均質化された極めて微細な脂肪乳剤を得た。該乳剤の平均粒子径は0.2~0.4 μm であった。

【0023】実施例3

実施例1の PGE_1 の代わりに1-アセトキシエチル=2-〔2-フルオロ-4-ビフェニル〕プロピオネート1mgを、卵黄リン脂質5.4gの代わりに3.6gを使う以外は実施例1の方法に準じた。これにより均質化された極めて微細な脂肪乳剤を得た。該乳剤の平均粒子径は0.2~0.4 μm であった。

【0024】実施例4

卵黄リン脂質100gをクロロホルム-メタノール（1:1）混合溶媒600mlに溶解した後、アルミナ600gを攪拌しながら加えた。5分間攪拌後、G4グラスフィルターにて吸引濾過し、分離したアルミナはクロロホルム-メタノール混合溶媒400mlで洗った。濾液と洗液を併せたものに新たにアルミナ200gを、攪拌しながら加えた。5分間攪拌後、G4グラスフィルターにて吸引濾過し、分離したアルミナはクロロホルム-メタノール混合溶媒200mlで洗った。濾液と洗液を併せた後、4℃で10000rpm、10分間遠心分離した。上清を1.0 μm ミリポアフィルターで吸引濾過した後、溶媒を留去することによりリン脂質60g以上を得た（ホスファチジルエタノールアミン含量は0.4%以下であった）。実施例1の卵黄リン脂質の代わりに上記の如くし

て得られた精製リン脂質を使う以外は実施例1の方法に準じた。これにより均質化された極めて微細な脂肪乳剤を得た。該乳剤の平均粒子径は0.2~0.4 μ mであった。

【0025】実験例1

大豆油10%、卵黄リン脂質1.8%、オレイルアミン0.0001~0.01%、PGE₁ 7 μ g/ml及びグリセリン2.21%からなる薬物含有脂肪乳剤を調製し、80℃で16時間加熱処理し、性状、pH、PGE₁ 残存率、トラップ率、平均粒子径及び濁度の各項目について安定*10

脂肪乳剤中のPGE₁濃度-濾液中のPGE₁濃度

$$\text{トラップ率}(\%) = \frac{\text{脂肪乳剤中のPGE}_1\text{濃度} - \text{濾液中のPGE}_1\text{濃度}}{\text{脂肪乳剤中のPGE}_1\text{濃度}} \times 100$$

脂肪乳剤中のPGE₁濃度

【0028】② 平均粒子径

オートサイザー法により測定した。試料脂肪乳剤を水で1000倍希釈(0.05→50)し、測定用検体とした。

*性試験を行い、オレイルアミン無添加の脂肪乳剤と比較検討した。なお、トラップ率、平均粒子径及び濁度については以下の方法により測定した。

【0026】① トラップ率

限外濾過法により測定した。すなわち、試料脂肪乳剤1mlを2500rpmで遠心分離した後、濾液中のPGE₁濃度を測定し、次式によりトラップ率を求めた。

【0027】

【数1】

【0029】③ 濁度(620nm)

※

安定性試験

オレイル アミン 添加量 (%)	性状	pH	PGE ₁ 残存 率 (%)	トラップ 率 (%)	平均粒子径 (μ m)	濁度 (620nm)
	前→後	前→後	前 → 後	前→後	前 → 後	前 → 後
0.0001	○→×	5.6 → 7.0	100 → 55	76 → 43	0.18→0.44	0.056 → 0.062
0.001	○→×	5.8 → 6.8	100 → 60	64 → 53	0.19→0.41	0.088 → 0.108
0.005	○→○	5.7 → 6.7	100 → 56	89 → 73	0.16→0.16	0.047 → 0.052
0.01	○→○	5.8 → 6.5	100 → 41	95 → 83	0.16→0.17	0.047 → 0.049
無添加	○→○	5.9 → 6.0	100 → 23	82 → 73	0.21→0.21	0.064 → 0.075

【0031】なお、上記表中、○は白色乳濁液を、×は二層分離であることを表す。

【0032】

【発明の効果】本発明の薬物含有脂肪乳剤は、乳化補助剤として脂肪酸アミンを用いることが特徴であり、上記

40

実験例からも明らかなように、脂肪酸アミン無添加の脂肪乳剤に比べてはるかに保存安定性が良く、しかも血中に投与(例えば、静脈注射)した場合でも薬物の効果が持続する。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵

A61K 47/24
47/44

識別記号

庁内整理番号

H 7329-4C
G 7329-4C

F I

技術表示箇所